

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-117323

⑤Int.Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 4 0
3 2 5
3 3 4
3 6 2

序内整理番号

7038-4C
7038-4C
7038-4C
7038-4C

④公開 平成4年(1992)4月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

④発明の名称 経皮吸収貼付剤

②特 願 平2-235160

②出 願 平2(1990)9月4日

②発明者 橋本 通有 大阪府高槻市八丁西町3番19号

②発明者 福田 瞳 大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8号

②出願人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明細書

投与するのに用いられる経皮吸収貼付剤に関する。

(従来の技術)

一般に、薬物の経口投与の場合には、胃または腸内のpHの値、内容物の有無などの状態によって薬物の吸収性が左右されるため、薬物の吸収量を常に一定に保つことは困難であり、また一定量の薬物を長時間かけて徐々に投与することも難しい。このような問題を解決するために、薬物の血中濃度を穏やかに上昇させることができると共に、有効血中濃度を長時間にわたって一定値に維持でき、しかも簡便性、機能性などの向上が期待できる経皮吸収貼付剤の開発が進められている。

薬物のうちには、これを水溶性化するために薬理上許容される酸付加塩の形態になされているものがある。このような酸付加塩形態の薬物を経皮吸収貼付剤として製剤化する場合、貼付剤の主体となる粘着基剤に該薬物を単に含有させただけでは、粘着基剤中の薬物の溶解度が

1. 発明の名称

経皮吸収貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 粘着基剤および薬物を含む貼付層を支持体上に保持して成る経皮吸収貼付剤において、該薬物として薬理上許容される酸付加塩の形態にあるもの(但し、3-(2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]エチル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される酸付加塩を除く)が貼付層中に0.1~20重量%含まれ、さらに塩基性窒素を含有し常温で皮膚に粘着性を有しない重合体が貼付層中に0.1~50重量%含まれていることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、皮膚や粘膜のような生体膜に貼付して所要の薬物を生体膜を経て体内循環器系へ

低く、薬物は粘着基剤の内部ないし表面に結晶化する。この現象は、粘着基剤の主構成成分である高分子樹脂の多くが親水性に乏しいものであり、これに水溶性の酸付加形態の薬物を所要量溶解状態で含有せしめることは極めて困難であることに起因する。このように薬物が粘着基剤中に非溶解状態で含まれていると、得られた貼付剤は、薬物の均一な含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などに劣るものとなる。

そこで、従来、粘着基剤に対する親水性薬物の溶解性を向上させる手段として、粘着基剤の高分子樹脂中のカルボキシル基やスルホキシル基のような酸性官能基の少なくとも一部を、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、アンモニア水やトリエタノールアミンのような塩基性物質で中和することが提案されている（特開昭62-29516号公報参照）。

また、もう1つの手段として、粘着基剤の高分子樹脂製造用モノマーに、アミノ基を有する（メタ）アクリルアミドたとえばN,N-ジア

ルキルアミノアルキル（メタ）アクリルアミドを共重合させることが提案されている（特開昭62-228008号公報参照）。

（発明が解決しようとする課題）

しかしながら、前者の手段では、酸性官能基中和用の塩基性物質は皮膚刺激を引き起こす物質であるため、皮膚の貼付部に紅斑が発生し、ひどい場合には痴皮形成や浮腫形成が伴い、経皮吸収貼付剤の除去後も数日間続くことさえある。経皮吸収貼付剤は皮膚に長期間貼付するものであるから、皮膚刺激を有するものであってはならない。

また、後者の手段では、粘着基剤は高分子樹脂製造用モノマーとアミノ基含有（メタ）アクリルアミドとの共重合体より成るものであるので、これを薬物の特性に応じて適宜変更することが容易にはなし得ず、経済性および実用性の点で問題がある。

本発明の目的は、上記の如き実情に鑑み、酸付加塩形態にある薬物を粘着基剤中に溶解状態

で含有せしめ、これによって薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などを向上し、以て所期の薬効を発現させるに充分な量の該薬物を皮膚を経て体内循環器系に吸収せしめることができると共に、含有物質による皮膚の刺激を可及的に低減した経皮吸収貼付剤を提供するにある。

（課題を解決するための手段）

本発明は、上記目的を達成すべく検討を重ねた結果、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、酸付加塩形態にある薬物を貼付層中に所要量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所要量含ませると、粘着基剤に対する薬物の溶解性が著しく高められて該薬物の経皮吸収性が向上させられ、しかも皮膚刺激が全くないという知見を得て完成せられたものである。

すなわち、本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層を支持体上に

保持して成る経皮吸収貼付剤において、該薬物として薬理上許容される酸付加塩の形態にあるもの（但し、3-(2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル]エチル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される酸付加塩を除く）が貼付層中に0.1～20重量%含まれ、さらに塩基性窒素を含有し常温で皮膚に粘着性を有しない重合体が貼付層中に0.1～50重量%含まれていることを特徴とする経皮吸収貼付剤である。

本発明による経皮吸収貼付剤の各構成成分および同貼付剤の製造法について、以下に詳しく説明する。

1) 本発明による経皮吸収貼付剤の粘着基剤は、常温で皮膚ないし粘膜に対し長時間接着し得る感圧接着性を有する一般的な粘着基剤組成物であれば、特に限定されない。好ましい粘着基剤としては、アクリル系粘着基剤、ゴム系粘着基剤、シリコーン系粘着基剤などが例示される。

1-a) アクリル系粘着基剤としては、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単独重合体または共重合体および／または上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2エチルヘキシル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。

上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノ

アミノエチル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチル、ビニルピロリドンなどが例示される。

さらに上記以外の共重合性モノマーが共重合されてもよく、その共重合性モノマーとしては、たとえば酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなどが挙げられる。粘着基剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステルが(共)重合成分として50重量%以上含有されることが好ましい。

アクリル系粘着基剤用のモノマー成分として、さらに必要に応じて少量の多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共に重合される。この多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより粘着基剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消せられる。しかも、この多官能性モノマー

マー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリル酸-2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルなどの(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキルが例示される。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α - β 不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルコキシアルキル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリル酸ジメチル

の添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどがあるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート；トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート；およびペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アクリレートがある。これら多官能性モノマーは2種以上の組み合わせで用いてもよい。多官能性モノマーは粘着基剤の製造に供される全モノマー

中に0.005～0.5重量%の割合で使用される。多官能性モノマーの使用量が0.005重量%未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また0.5重量%を超えると重合により得られる粘着基剤がゲル化を起こし易く、薬物の拡散・放出にも好ましくない影響が現われる。

i-b) ゴム系粘着基剤は、ゴム弹性体100重量部、粘着性付与樹脂20重量部～200重量部、および適量の軟化剤などの改質剤さらに老化防止剤その他の安定剤などより成り、必要に応じて経皮吸収促進剤を添加してもよい。ゴム弹性体としては、天然ゴム(シス-1,4-イソブレン)、合成ゴム(トランス-1,4-イソブレン)、ステレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体、ポリイソブレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、ステレン-ブタジエン共重合体、ステレン-イソブレン共重合体、ステレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体、エチレン-酢酸ビニ

ル共重合体、シリコンゴムなどが好んで用いられる。

粘着性付与樹脂としては、ロジン系のものとしてロジンおよび水添、不均化、重合、エステル化されたロジン誘導体、 α -ビネン、 β -ビネンなどのテルペン樹脂、テルベン-フェノール樹脂、脂肪族系、芳香族系、脂環族系、共重合系の石油樹脂、さらにアルキルフェノール樹脂、キシレン樹脂などが用いられる。また、軟化剤には、ポリブテン、プロセスオイル、液状イソブチレン、液状ポリアクリレート、ヒマシ油、綿実油、バーム油、ヤシ油、蜜ロウ、カルナバロウ、ラノリンなどが用いられる。

i-c) シリコーン系粘着基剤としては、ポリジメチルシロキサンなどを主成分とするものが使用可能である。

i-d) 上記粘着基剤中には、たとえばロジン系樹脂、ポリテルベン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルベン-フェノール樹脂などの粘着性付与剤；液状ポリブテン、鉛油、

ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤；充填剤；老化防止剤などの配合剤が必要に応じて添加される。

(ii) 本発明による経皮吸収貼付剤に使用される薬物は、薬理上許容される酸付加塩の形態にあるものであって、かつ経皮的ないし経粘膜的に生体膜を透過しうるものであればよく、特に限定されない(但し、3-(2-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ビペラジニル)エチル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される酸付加塩を除く)。酸付加塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、メシル酸塩、酢酸塩などが例示される。薬物の例としては、解熱消炎鎮痛剤、骨格筋弛緩剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧・不整脈用剤、血圧降下剤、強心剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、喘息・鼻アレルギー治療剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮

痙剤、脳循環・代謝改善剤、精神神経用剤、自律神経剤、抗うつ・抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、睡眠剤、抗生物質などが挙げられる。

解熱消炎鎮痛剤としては、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、酒石酸エルゴタミンなどが例示される。

精神神経用剤としては、塩酸アミトリプチン、塩酸イミプラミン、塩酸クロカブラミンなどが例示される。

骨格筋弛緩剤としては、塩酸トルベリゾンなどが例示される。

自律神経剤としては、塩酸イソプロテレノール、塩酸エビネフリン、塩酸ジサイクロミンなどが例示される。

鎮痙剤としては、塩酸アマンタジン、塩酸イソクスブリジン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸トルベリゾンなどが例示される。

抗ヒスタミン剤としては、塩酸ジフェンヒドラン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸プロメタ

ジン、塩酸ホモクロルシクリジン、マレイン酸クロルフェニラミンなどが例示される。

強心剤としては、塩酸エチレフリン、塩酸ドバミンなどが例示される。

不整脈用剤としては、塩酸アセプトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸オクスプレノロール、塩酸プロプラノロールなどが例示される。

血圧降下剤としては、塩酸エカラジン、塩酸クロニジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ヒドララジン、酒石酸メトプロロール、硫酸ベタニジンなどが例示される。

鎮咳去痰剤としては、塩酸エブライノン、塩酸クロルブレナリン、塩酸メチルエフェドリンなどが例示される。

本薬物の含有量は、貼付層中に0.1～20重量%の範囲である。この含有量が0.1重量%未満であると、所期の薬効を発現させるに充分な量の薬物を吸収せしめるために貼付剤のサイズを著しく大きくし、貼付面積を拡げる必要がある。このような大型の貼付剤は、使い勝手

が悪い上に、貼付中の使用感が悪く、しかも長時間の貼付が困難なものとなる。また、この含有量が20重量%を越えると、薬物が粘着基剤中に過飽和状態となり粘着基剤の表面に薬物の結晶が析出して貼付性を低下させ、やはり長時間の貼付が困難になる。本薬物の特に好ましい含有量は貼付層中0.5～1.5重量%の範囲である。

iii) 塩基性窒素を含有する重合体は常温で皮膚に対する粘着性のないものである。該重合体の代表例はアミノ基を含有する重合体であるが、そのほかアミド基を含有する重合体、イミノ基を含有する重合体、イミド基を含有する重合体なども使用可能である。アミノ基は1級、2級および3級のいずれのものでもよい。また2級または3級アミノ基の置換アルキル基は環を形成していてもよい。このような重合体の例としては、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルや(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチルのような(メタ)アクリル酸ジアルキルアミノ

アルキル、ビニルピロリドンなどの重合性アミンの単独重合体またはこれらの間の共重合体、さらに上記重合性アミンのうちの少なくとも1種と他の共重合可能なモノマーとの共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートのようなポリビニルアセタールジアルキルアミノアセテートなどが挙げられる。該重合体の分子量は通常1000～500000に調整されている。

上記共重合可能なモノマーとしてたとえば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキ

シル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、メタアクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタアクリル酸ヒドロキシプロピルなどがある。

塩基性窒素を含有する重合体として特に好適なものは、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチルおよびメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体(レーム社製、商品名「オイドラギットE100」、分子量：33000、含有窒素重量比：5.0重量%)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(三共(株)社製、商品名「AEA」、分子量：48000、含有窒素重量比：2.0重量%)である。

塩基性窒素を含有する重合体の含有量は、粘着基剤の種類によっても異なるが、貼付層中に0.1～5.0重量%の範囲である。この含有量が0.1重量%未満であると、酸付加塩形態の薬物を粘着基剤中に溶解状態で含有せしめるこ

とができる同薬物の結晶が析出し、そのため所期の薬効を発現させるに充分な量の該薬物を皮膚を経て体内循環器系に吸収せしめにくい。この含有量が50重量%を超えると、粘着基剤による皮膚粘着性が相対的に低下するので、良好な粘着力が得られない。塩基性窒素を含有する重合体の特に好ましい含有量は貼付層中に0.5~40重量%の範囲である。

iv) 支持体は、柔軟であるが経皮吸収貼付剤に自己支持性を付与し、かつ貼付層中の薬物の揮散や移行を防止する役目を果たすものであって、薬物非透過性のシートないしフィルムやこれらのラミネート、これらに金属蒸着したもの、織布ないし不織布、紙、箔などで構成されている。支持体の材料の例としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが

進剤、さらに必要に応じて配合剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み30~200μmの貼付層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に密着させててもよい。

(作用)

本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、酸付加塩形態にある薬物を貼付層中に所要量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所要量含ませたものであるので、該薬物は粘着基剤中に溶解状態で含有せしめられ、これによって、同貼付剤は、薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などが優れたものとなされ、以て所期の薬効を発現させるに充分な量の該薬物が皮膚を経て体内循環器系に吸収せしめられる。

挙げられる。これら素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材が好適に用いられる。特に、ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500μm以下、好ましくは5~150μmである。

v) 本発明による経皮吸収貼付剤は通常はその貼付面に剥離紙を有している。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理して成るもののがよく用いられるが、もちろん剥離紙はこれに限定されない。剥離紙の厚みは100μm以下、好ましくは5~50μmである。

vi) 本発明による経皮吸収貼付剤の製法としては、通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもエマルジョン塗工法、ホットメルト法、電子線架橋による方法などが用いられる。本発明による経皮吸収貼付剤を溶剤塗工法で製造するには、たとえば、粘着基剤、薬物および吸収促

塩基性窒素を含有する重合体の薬物溶解性に対する詳細な作用機序は、明確ではないが、該重合体に含まれるアミノ基のような塩基性窒素含有基が、酸付加塩形態にある薬物の酸を解離し、同薬物をフリーリード化することにより、薬物の粘着基剤に対する溶解性が高められるものと考えられる。

また、該塩基性窒素含有重合体に起因する皮膚の刺激は全く認められない。

(実施例)

つぎに、本発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

(a) 経皮吸収貼付剤の製造

実施例1

i) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル6.5モル%(302.0g)、ビニルピロリドン3.5モル%(98.0g)、およびジメタクリル酸1,6-ヘキサメチレングリコール0.02モル%(40.0mg)をセバラブルプラスコに仕込み、

さらに酢酸エチル400gを加えて、モノマー濃度を50重量%に調整した。この溶液を窒素雰囲気下に温度60℃に加熱し、2gの過酸化ラウロイルをシクロヘキサン100gと酢酸エチル240gの混合溶媒に溶解して成る重合開始剤溶液を少しづつ添加し、12時間にわたり重合反応を行なった。かくして、固体分濃度35重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

ii) 塗工液の調製

得られた粘着基剤溶液に、塩酸クロニジンおよび塩基性窒素含有重合体としてメタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチルおよびメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体(レーム社製、商品名「オイドラギットE100」、分子量：33000、含有窒素重量比：5.0重量%)を、固体分(粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の重量和)濃度が28.6重量%となるように、かつ、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固体分中含量が

社製、商品名「コリドンK25」、分子量：25000、含有窒素重量比：12.2重量%)を用い、工程ii)で得られたアクリル系粘着基剤溶液に、該薬物およびポリビニルビロリドンを、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固体分中含量がそれぞれ86.5重量%、3.9重量%および9.6重量%となるように配合した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

実施例3

実施例1の工程ii)において、薬物として塩酸プロプラノロールを用い、工程ii)で得られたアクリル系粘着基剤溶液に、該薬物および塩基性窒素含有重合体「オイドラギットE100」を、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固体分中含量がそれぞれ85.7重量%、4.8重量%および9.5重量%となるように配合した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

比較例1

それぞれ76.3重量%、6.8重量%および16.9重量%となるように配合し、さらにこの配合物100重量部に対しテトラヒドロフラン250重量部を加え、液全体をディゾルバーにて均一に混合した。かくして、貼付用配合物を含有する塗工液を調製した。

iii) 経皮吸収貼付剤の調製

厚さ48μmのポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理して成る剥離紙上に、工程ii)で得られた塗工液を塗布した後、60℃で30分間ギャオーブン内で乾燥し、厚さ80μmの貼付層を形成した。ついで、ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニルの共重合体をラミネートして成る厚さ38μmの支持体を貼付層に密着させた。かくして、経皮吸収貼付剤を調製した。

実施例2

実施例1の工程ii)において、薬物として塩酸ジフェンヒドラミンを用い、塩基性窒素含有重合体としてポリビニルビロリドン(BASF

実施例1において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

比較例2

実施例2において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例2と同じ操作で経皮吸収製剤を調製した。

比較例3

実施例3において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例3と同じ操作で経皮吸収製剤を調製した。

(b) 経皮吸収貼付剤の性能評価

i) 皮膚透過性試験

上記実施例および比較例で得られた各経皮吸収貼付剤について、試験1に示す手法によりヘアレスマウスの摘出皮膚に対する薬物の透過性試験を行なった。

試験1

まず、添付図面に示す拡散セル(1)を用意した。拡散セル(1)は、下側の有底円筒状のレセ

ブター槽(2)と、これの上に配置された有底円筒状のドナー槽(3)より成る。ドナー槽(3)の底壁中央には開口部(4)が設けられ、またドナー槽(3)の下端およびレセプター層(2)の上端にはそれぞれ上側フランジ(5)および下側フランジ(6)が設けられている。そして、上側フランジ(5)と下側フランジ(6)を対向状に重ね合わせることによって、ドナー槽(3)とレセプター槽(2)が気密状にかつ同心状に積み重ねられている。レセプター槽(2)にはその側部に側方突出状のサンプリング口(7)が取付けられ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が入れてある。

ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離して皮下脂肪を除去し、約 $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ の皮膚片を得た。この皮膚片(8)を拡散セル(1)の上側フランジ(5)と下側フランジ(6)の間に挿着して、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。皮膚片(8)の上面に、経皮吸

調整した後、その容量を蒸留水で 1000 ml とした。

II) 薬物溶解性試験

上記実施例および比較例で得られた各経皮吸収貼付剤について、製剤中における薬物の結晶析出の有無を目視によって観測し、粘着基剤に対する薬物の溶解性を調べた。

この観察結果を表1に示す。

III) 皮膚粘着性試験

上記実施例および比較例で得られた各経皮吸収貼付剤について、試験2に示す手法によりウサギの剃毛皮膚に対する薬物の粘着性試験を行なった。

試験2

1羽のウサギ(ニュージーランド・ホワイト種)の背部をバリカンついでシェーバーで剃毛し、この剃毛部に経皮吸収貼付剤の試験片(面積 3.14 cm^2)を貼付した。24時間後、この試験片が剥れた面積を測定し、試験片の面積との割合を求めた。この試験の繰り返し回数は

吸貼付剤を面積 3.14 cm^2 の円形に打ち抜いて得た試験片(10)を貼付した。レセプター槽(2)には、下記の方法により調製したレセプター液を満たした。

ついで、拡散セル(1)を温度 37° に保たれた恒温槽に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行なった。試験開始24時間後サンプリング口(7)からレセプター液 1 ml を採取し、このレセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

各経皮吸収貼付剤について求められた透過量測定値を、比較例の貼付剤の値を1とした場合の相対比で表わして表1に示す。

[レセプター液の調製法]

NaH_2PO_4 (5×10^{-4} モル)、 Na_2HPO_4 (2×10^{-4} モル)、 NaCl (1.5×10^{-1} モル) およびゲンタマイシン 1.0 mg を蒸留水 500 ml に溶かし、得られた溶液のpHを0.1規定 NaOH 水溶液で7.2に

各製剤ごとに3回とした。求めた値の平均値(各回における値の総和を繰り返し回数3で割った値)を各々の経皮吸収貼付剤の皮膚粘着性指数とした。

各経皮吸収貼付剤についてこの値を表1に示す。

IV) 皮膚刺激性試験

上記実施例および比較例で得られた各経皮吸収貼付剤について、試験3に示す手法によりウサギの皮膚に対する刺激性試験を行なった。

試験3

試験2と同じ手法で剃毛処理したウサギの背部皮膚に経皮吸収貼付剤の試験片(面積 3.14 cm^2)を貼付し、24時間後この試験片を剥離した。そして貼付剤剥離後、1時間たってから貼付部の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。この試験の繰り返し回数は各製剤ごとに3回とした。なお、本試験において、浮腫および痂皮の形成は認められなかった。

紅斑の程度は下記の0~3の4段階の判定基

準で評価した。

- 0 … 紅斑無し
 - 1 … 軽度の紅斑
 - 2 … 明らかな紅斑
 - 3 … 強度の紅斑
- 評点の平均値（各回における評点の総和を繰り返し回数3で割った値）を各々の経皮吸収貼付剤の皮膚刺激指數とした。

各経皮吸収貼付剤についてこの観察結果を表1に示す。

（以下余白）

表 1

	皮膚透過量	結晶の 有無	剥離 面積 (%)	紅斑 状態
実施例 1	7.5	無し	0	0
実施例 2	4.8	無し	0	0
実施例 3	2.8	無し	0	0
比較例 1	1.0	有り	10	0
比較例 2	1.0	有り	5	0
比較例 3	1.0	有り	20	0

表1から明らかなように、貼付層中に酸付加塩形態の薬物を0.1～20重量%、塩基性窒素含有重合体を0.1～50重量%含む経皮吸収貼付剤（実施例1、2および3）は、塩基性窒素含有重合体を含まない貼付剤（比較例1、2および3）に比べ、皮膚透過性、薬物溶解性および皮膚粘着性のいずれの項目においても格段に勝っており、皮膚刺激を全く誘発しないことが認められる。

（発明の効果）

本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、酸付加塩形態にある薬物を貼付層中に所要量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所要量含ませたものであるので、該薬物を粘着基剤中に溶解状態で含有せしめることができ、これによって、同貼付剤を薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などに優れたものとすることができ、以て所期の薬効を発現させるに充分な量の該薬物を経皮的に体内循環器系に吸収せしめることができる。

また、該塩基性窒素含有重合体に起因する皮膚の刺激は全く認められない。

かくして、本発明の経皮吸収貼付剤によれば、貼付層中に所要量の酸付加塩形態の薬物を含ませ、かつ所要量の塩基性窒素含有重合体を含ませることによって、上記の如き特有の顕著な効果が發揮せられる。

4. 図面の簡単な説明

図面は経皮吸収製剤に含まれる薬物の皮膚透過性を試験するのに使用される拡散セルを示す斜視図である。

以上

特許出願人 積水化学工業株式会社

代表者 廣田馨

